

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1933.

THÈSE

N°

579

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Stéphane SOUDÉE

Ancien externe des Hôpitaux

Né à Châtillon-sur-Indre (Indre), le 1^{er} Février 1906

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA

**Culture du sang par la Méthode de Lowenstein
dans la Tuberculose Pulmonaire**

Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ
13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1933

RECEIVED BY THE DIRECTOR

1917

OFFICE OF THE DIRECTOR

TO THE

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE

WASHINGTON

DEPT. OF AGRICULTURE

WASHINGTON, D. C.

RECEIVED BY THE DIRECTOR

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE

WASHINGTON, D. C.

RECEIVED BY THE DIRECTOR

DEPT. OF AGRICULTURE

WASHINGTON, D. C.

1917

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1933.

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Stéphane SOUDÉE

Ancien externe des Hôpitaux

Né à Châtillon-sur-Indre (Indre), le 1^{er} Février 1906

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA

Culture du sang par la Méthode de Lowenstein dans la Tuberculose Pulmonaire

Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1933

LE DOYEN.....

M. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAPPE.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBELCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GULLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	CUNEO
	GREGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J. L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri	Pathologie médicale.
BROCC	Pathologie chirurgicale.
BRULE	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ECALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
HUTINEL	Pathologie médicale.

MM.

JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri	Chimie biologique.
LAROCHE Guy	Pathologie médicale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUENU	Pathologie chirurgicale.
RICHE	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SEZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT	(Pasteur) Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS APPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

LEQUEUX	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETERER	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — Agrégés chargés du cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.

MM.

MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique chirurgicale.
LEVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
GUENIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire ..

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.

FREY
CHAILLEY-BERT
LEDOUX-LEBARD
WEIL-HALLÉ

Stomatologie.
Education physique.
Radiologie clinique.
Pédiatrie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON FRERE

MEIS ET AMICIS

A M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique de la Tuberculose

*Qui nous a fait le très grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse.
Respectueux hommage.*

A M. LE DOCTEUR PARAF

Médecin des Hôpitaux

*Nous avons l'honneur et le plaisir de dire
ici notre profonde reconnaissance pour
l'amabilité et la constante bienveillance
avec lesquelles il nous a accueilli dans
son service et l'enseignement si précieux
qu'il nous a prodigué.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

A M. LE PROFESSEUR PIERRE DUVAL

Professeur de Clinique thérapeutique chirurgicale
Chirurgien de l'Hôpital de Vaugirard

A M. LE PROFESSEUR LEGUEU

Professeur de Clinique urologique
Chirurgien de l'Hôpital Necker

A M. LE DOCTEUR CHIRIÉ

Accoucheur de l'Hôtel-Dieu

A M. LE DOCTEUR A. CAIN

Médecin de l'Hospice d'Ivry

A M. LE DOCTEUR J. PARAF

Médecin de l'Hôpital Laennec

INTRODUCTION

Du fait de la découverte par Lowenstein d'un nouveau milieu de culture favorable au développement du bacille de Kock et d'une nouvelle technique pour l'ensemencement du sang supposé bacillifère l'étude de la bacillemie tuberculeuse a subi depuis déjà trois ans un regain d'intérêt.

Aujourd'hui on est encore en pleine discussion.

Notre Maître le Docteur Jean Paraf qui depuis plus de deux ans poursuivait dans son laboratoire à l'hôpital Laennec des recherches sur ce sujet a bien voulu, après nous avoir montré l'intérêt de la question, nous communiquer le résultat de ses travaux et nous guider dans la rédaction de cette thèse, qu'il reçoive au début de ce travail l'assurance de notre indéfectible gratitude.

CHÂPITRE PREMIER

LA BACILLEMIE TUBERCULEUSE INTÉRÊT ET HISTORIQUE DE LA QUESTION

La réalité de la bacillemie tuberculeuse n'est plus à démontrer.

Son existence clinique nous est affirmée par l'existence de la granulie et de toutes les localisations tuberculeuses cutanées ou viscérales, au cours de la tuberculose pulmonaire, manifestement d'origine sanguine.

L'anatomie pathologique vient confirmer ces faits, elle montre encore bien plus que la clinique la multiplicité des lésions tuberculeuses chez un même individu, car il est fréquent de trouver à l'autopsie des malades morts de tuberculose des lésions d'organes qui n'avaient pas été soupçonnées pendant la vie.

Histologiquement, de nombreux follicules tuberculeux sont centrés par une lumière vasculaire montrant bien la réalité de l'origine sanguine de la migration bacillaire.

Enfin, le laboratoire vient consacrer cette façon de voir en nous apprenant qu'il est possible, dans certaines conditions, de tuberculiser un cobaye en lui injectant du sang de phtisique. Or, l'existence de

la bacillemie présente *a priori* un triple intérêt : doctrinal, clinique, thérapeutique.

Au point de vue doctrinal, la présence des bacilles dans le sang circulant permet de supposer que la maladie peut se propager par cette voie, propagation qui peut se faire non seulement aux différents points du même organe ou aux différents organes d'un même individu, mais encore de la mère au fœtus *in utero*, ce qui pose le problème de la tuberculose héréditaire.

Au point de vue clinique, elle peut aider à comprendre certaines localisations, peut-être certains symptômes, lesquels, s'il est prouvé qu'ils sont bien en rapport avec la bacillemie, pourraient à leur tour faire prévoir des localisations nouvelles. D'autre part la constatation dans le sang de bacilles de Koch pourra être d'un gros appoint pour un diagnostic hésitant.

Au point de vue thérapeutique enfin, elle pourra faire préconiser un traitement plus ou moins voisin de celui des septicémies, un traitement anti-bacillaire général.

Mais tout dépend de la fréquence avec laquelle le bacille se rencontre dans le sang.

Si tout le monde est d'accord quant à l'existence de la bacillemie et à l'intérêt qu'elle présente théoriquement, il n'en va plus du tout de même quand il s'agit d'en fixer la fréquence et les modalités et peu de questions ont subi des fluctuations aussi grandes depuis l'époque où, pour la première fois,

Villemin a réussi à tuberculiser un lapin jusqu'à ce jour où la découverte d'un procédé nouveau, l'hémoculture par la méthode de Lowenstein, a rouvert les débats et a une fois de plus engendré, comme nous le verrons, les résultats les plus contradictoires et mis en évidence les divergences de vues les plus nettes

La recherche de la virulence possible du sang des tuberculeux est en effet très ancienne, alors que l'on ne connaissait pas encore l'existence du bacille tuberculeux les chercheurs injectaient déjà du sang de tuberculeux à des animaux de laboratoire

Villemin le premier en 1866 réussit dans deux cas à inoculer la tuberculose à des lapins en partant du sang de phtisiques.

A la même époque Marcet tuberculise un cobaye avec le sang d'un cadavre tuberculeux tandis que Roustan partant du sang de tuberculeux chroniques n'obtient aucun résultat.

Cependant c'est surtout quelque quinze ans plus tard après la découverte en 1812 du bacille de Koch que les recherches deviennent nombreuses.

En 1884 Weischelbaun trouve le bacille dans le sang de trois malades atteints de tuberculose miliaire. La même année Missels le décèle chez huit malades atteints de granulie et Lustig dans un cas analogue.

L'année suivante Sticher le retrouve par examen du sang obtenu par piqûre au doigt chez un malade en poussée granulique.

En 1889 Vaquez dans sa thèse rapporte les ré-

sultats négatifs obtenus par la culture du sang de dix-huit tuberculeux pulmonaires avec fièvre hectique et un cas positif par inoculation au cobaye du sang provenant de la rate d'un malade venant de mourir de granulie.

Deux ans plus tard Liebmam recherchant la bacillemie chez les tuberculeux non granuliques, mais auxquels il a fait une injection de tuberculine, trouve 56 cas positifs au cours de 141 examens pratiqués chez 35 sujets ; ses résultats sont négatifs dans 26 cas identiques mais non soumis à la tuberculine. La même année ces recherches reprises par Kossef sont vivement critiquées.

Quelques mois après Ettlinger (1893) rapporte dans sa thèse l'observation de huit malades atteints de tuberculose pulmonaire chronique chez lesquels tous les examens du sang qu'il fit restèrent négatifs et rappelle les échecs d'Ewald, Prior, Cantini, Haumnerle, Mickulicz, Erlich etc. dans des cas analogues. Par contre il rapporte un cas positif de Barling et Wilson chez un malade porteur de foyers tuberculeux multiples et un cas personnel d'un malade mort d'une affection intercurrente chez lequel à la phase pré-granulique l'inoculation au cobaye s'était montrée positive.

Comme nous le voyons, pour les premiers chercheurs la bacillemie semble rare, les résultats positifs, rapportés proviennent presque uniquement de granulie, on ne peut en effet que considérer comme douteux les résultats publiés par Liebmam chez des tuberculeux non granuliques, tous les résultats

publiés dans la tuberculose chronique ont été négatifs, seul est signalé comme positif en dehors de la granulie le cas de Barling et Wilson chez un tuberculeux à foyers multiples.

Une première note discordante apparaît avec les travaux de Jousset qui en 1903 publie les premiers résultats de ses observations, résultats différant quelque peu de ceux déjà obtenus. En effet de l'examen d'une vingtaine de cas il conclut que :

La Bacillemie est très fréquente dans la tuberculose aiguë (granulie, pneumonie caséeuse, phthisie galopante). Sur huit malades il a en effet quatre cas positifs certains, trois douteux, un seul négatif.

La Bacillemie existe également quoique plus rarement dans la tuberculose chronique (2 fois sur 10).

Bergeron, l'année suivante, dans sa thèse revient aux idées classiques de la bacillemie certaine dans la granulie mais difficile à déceler, son absence dans les autres formes de tuberculose même lorsqu'elles revêtent une allure rapide fébrile.

Jousset, utilisant sa nouvelle méthode d'inoscopie, peu de temps après revient sur la question et publie de nouveaux résultats qui viennent confirmer ses premières conclusions. 3 cas positifs sur 15 tuberculeuses chroniques et fait plus étonnant, 3 cas positifs chez des malades ne présentant aucun signe de tuberculose, et il parle de « bacillemie primitive ».

Puis jusqu'en 1912-1913 on ne trouve plus en France que la relation de quelques cas isolés.

A l'étranger par contre les publications et les

statistiques abondent, très différentes les unes des autres quant aux pourcentages rapportés, elles ne concordent ni avec les résultats des premiers auteurs, ni avec ceux de Jousset.

Ludke en 1906 publie des cas positifs dans la granulie et la tuberculose pulmonaire avancée avec un pourcentage assez élevé.

Liebermester retrouve le bacille dans 30 % des tuberculoses chroniques, 60 à 75 % des tuberculoses à la période terminale.

Un Américain Rosenberg (1909) la trouve dans 100 % des cas chez les tuberculeux (plus de 300 examens) et dans 6 % des cas chez des sujets sains (plus de 100 sujets).

Des Japonnais Susuki et Takaki sur 516 cas donnent 78 à 100 % de cas positifs et chez des adultes apparemment sains plus de 25 %.

Kurashige en 1912 donne des résultats analogues.

Et l'on conclut que la bacillemie est fréquente même en dehors de la tuberculose cliniquement diagnostiquable, que la recherche du bacille dans le sang constitue un élément précieux de diagnostic et même, pour certains, elle aurait une valeur plus grande que la cuti-réaction « Le bacille de Koch apparait comme un parasite familier du sang.

Cependant l'in vraisemblance de certains de ces résultats provoqué des recherches nouvelles.

C'est en vain que Bernstein et Fued, Schroeder et Cottan, Schelbe tentent l'inoculation au cobaye.

Querner en 1913 découvre une cause d'erreur dans l'eau qu'il emploie pour ses recherches à l'examen direct.

Bacmeister et Rueben à la même époque obtiennent 100 % de résultats positifs par examen direct, tandis que l'inoculation reste entièrement négative, ils en concluent que les batonnets qu'ils ont trouvés ne sont pas des bacilles de Koch.

Anderson en Amérique dans 48 cas de tuberculose pulmonaire chronique n'obtient que des résultats négatifs.

D'autres auteurs, à l'étranger, trouvent cependant encore des pourcentages très élevés. C'est alors qu'en France de nouveaux travaux paraissent. Se mettant autant que possible à l'abri des causes d'erreur, contrôlant le plus souvent leurs résultats par l'inoculation au cobaye, les différents chercheurs publient des statistiques sensiblement analogues.

En octobre 1912 Léon Bernard et Robert Debré publie une première statistique portant sur 35 cas, ils font à la fois l'examen direct du sang et l'inoculation au cobaye, ils ne décèlent la bacillemie que quatre fois.

Nobécourt et Darré publient une statistique portant sur 40 enfants atteints de tuberculoses diverses dont 21 tuberculoses aiguës ; ils ne trouvent que 4 cas positifs.

Chez 50 tuberculeux pulmonaires Rist, Armand Delille et Lévy-Bruhl décèlent 7 fois du bacille par examen direct, une seule fois le cobaye inoculé avec le sang d'un de ces malades devient tuberculeux.

Dans une nouvelle statistique publiée en 1914 dans les Annales de Médecine, Léon Bernard, Robert Debré et Baron rapportent des résultats analogues à ceux qu'ils avaient publiés quelque temps auparavant.

65 examens portant sur 58 malades, 7 cas positifs seulement.

3 granulies.

1 méningite tuberculeuse.

1 septicémie avec lésions du système vasculaire.

2 tuberculeux chroniques présentant des lésions pulmonaires, cutanées ou sous cutanées et ostéo-articulaires.

Et l'on est alors amené à conclure :

La Bacillemie est rare au cours de la tuberculose si on applique à la recherche du bacille une méthode rigoureuse et des techniques exactes. Fréquente dans les granulies et les tuberculoses de l'appareil cardio-vasculaire elle est très rare dans toutes les autres formes de tuberculose. Il y a semble-t-il de temps en temps des décharges bacillaires, et dans l'intervalle le sang ne charrie pas de bacilles ou trop peu pour qu'ils soient trouvés. La bacillemie traduit chez ces malades une simple migration bacillaire qui commande les localisations secondaires de la maladie. En tous cas la valeur pratique de ce phénomène pour le diagnostic le pronostic et la prophylaxie de la maladie paraissait nulle.

Cette opinion avait été à peu près universelle-

ment admise et les quelques travaux parus depuis ne faisaient que la confirmer. Signalons.

La thèse de Turquety en 1921 qui recherche la bacillemie par inoculation au cobaye, trouve 3 cas positifs sur 10, tous ces malades étant atteints de tuberculose miliaire.

La même année la thèse de Madame Thiers qui dans 12 cas de tuberculose mortelle signale également trois cas positifs.

Enfin une intéressante étude de Caussimon parue en 1931 qui insiste sur la difficulté de découvrir le bacille de Koch dans le sang tant par l'examen direct que par l'inoculation au cobaye ; il n'a pas toujours pu retrouver le bacille qu'il avait lui-même ajouté *in vitro* à une certaine quantité de sang, et il conclut qu'il faut une forte bacillemie pour avoir un résultat positif.

Voilà où en était la question lorsqu'en septembre 1936 Lowenstein est venu apporter sa nouvelle méthode de culture et ses premières statistiques.

CHAPITRE II

LA MÉTHODE DE LOWENSTEIN TECHNIQUE DE L'AUTEUR TECHNIQUE MODIFIÉE DE PETRAGNANI

La technique préconisée par Lowenstein présente une double innovation.

Le produitensemencé est ce qui reste d'un grand nombre de manipulations qu'a subi le sang prélevé, manipulations qui ont pour but, d'une part de concentrer le produit, d'autre part d'éliminer un certain nombre de substances qui semblent avoir une action empêchante sur le développement du bacille.

Le milieu employé est nouveau et contient toutes les substances dont les recherches antérieures avaient montré l'influence favorable sur le développement du bacille de Koch.

La Préparation du produit à ensemenecer se fait de la façon suivante.

On prélève le sang stérilement dans un tube à effilure contenant un peu de solution à 10 % de citrate de soude. On tient le tube à effilure aussi verticalement que possible de sorte que le sang coule directement dans la solution citratée.

On enlève alors le plasma avec une pipette à

boule, on agite fortement ce qui reste et on le transvase aseptiquement dans des tubes centrifugeurs stériles préalablement garnis d'eau stérilisée. Si on a plus de 5 à 10 centimètres cubes de sang on divise cette quantité en deux moitiés dans des tubes centrifugeurs différents. Ceux-ci sont bouchés au moyen d'un solide bouchon de cellulose et centrifugés. S'il arrive qu'un bouchon soit mouillé il faut le remplacer par un nouveau bouchon stérile.

On rince le tube à prise du sang avec 1 à 3 centimètres cubes d'eau stérilisée en agitant fortement, cette eau de rinçage est versée dans le même tube centrifugeur garni de quelques centimètres cubes d'eau stérilisée. Si le sang ne se répartit pas également dans le liquide il faut agiter avec une pipette stérile pour en accélérer l'hémolyse.

On centrifuge ensuite pendant 20 minutes à 1.300-1.500 tours ; puis on décante soigneusement le liquide touchant au sédiment.

On lave encore une fois ce sédiment, d'abord avec quelques centimètres cubes d'eau stérilisée, on agite fortement et on complète avec d'autre eau stérilisée puis on centrifuge à nouveau. Si le sédiment n'est pas encore débarrassé de l'hémoglobine il faut le laver et centrifuger encore une fois. Le sédiment a une couleur grise s'il est bien privé d'hémoglobine, mais une couleur faiblement rougeâtre est sans importance. Ordinairement deux lavages sont suffisants. Si après avoir été lavé 2 fois il reste encore des caillots de sang il faut les enlever. Si les

caillots sont trop abondants l'échantillon ne doit pas être utilisé.

On incorpore alors le sédiment pendant 3 minutes dans 1-2 centimètres cubes d'acide sulfurique. ($15 \text{ cm}^3 \text{ SO}_4 \text{ H}^2 + 100 \text{ cc. H}_2\text{O}$), on agite vigoureusement le mélange et, après trois minutes, on ajoute de l'eau distillée tout en continuant à agiter. Ensuite en centrifuge pendant 15 minutes. Après avoir lavé encore une fois le sédiment dans la même quantité d'eau distillée et après avoir de nouveau centrifugé, le sédiment est prêt à être ensemencé.

Finalement on introduit dans le tube $1/2$ à 1 centimètre cube d'eau distillée qu'on agite fortement pour laver les restes du sédiment.

On procède alors à l'ensemencement sur 6 à 8 tubes du milieu spécial de Lowenstein.

La technique indiquée par Lowenstein pour la préparation de son milieu est la suivante.

On emploie :

1°) 20 œufs soigneusement nettoyés par immersion de 30 minutes dans l'eau tiède additionnée de 5 % de carbonate de soude.

2°) Une solution mère d'asparagine.

Asparagine (Merck)	3 grammes
PH $\text{O}^4 \text{ HK}^2$, phosphate de potassium) (Merck)	1 —
Citrate de Soude (Kahlbaun)	1 —
Sulfate de Magnésium pur cristallisé (Kahlbaun)	1 —
Glycérine pure à 30° B. (Kahlbaun).....	60 cm.cubes
Eau distillée	1.000 —

Cette solution est stérilisée pendant deux heures dans la vapeur d'eau fluente. Elle est très stable.

3°) Fécule de pomme de terre.

4°) Rouge Congo (Grubler Leipzig) Solution aqueuse à 2 % stérilisée pendant 1/4 d'heure à l'autoclave.

5°) Vert Malachite (Grubler Leipzig) solution aqueuse à 2 % stérilisée dans la vapeur fluente pendant 2 heures.

A 600 centimètres cubes de solution mère d'asparagine on ajoute 10 centimètres cubes d'une solution à 50 % de fécule de pomme de terre et 60 centimètres cubes de jus pressé de tomates stériles. Ce mélange est cuit pendant 2 heures au bain-marie.

Après refroidissement à 50° C on ajoute 16 œufs et en plus le jaune seul de quatre œufs. Puis on agite fortement ce mélange et on l'additionne de 20 centimètres cubes de solution de Rouge Congo.

Après nouvelle agitation on filtre sur quatre couches de gaze. Ensuite on répartit en tubes stériles. La coagulation se produit pendant le chauffage à 75, 80°.

Pour le capuchonnage des tubes on emploie la cellulose.

Les milieux de culture doivent être préparés depuis moins de 2 semaines et conservés à l'obscurité.

De nombreux auteurs ont utilisé avec profit la modification préconisée par Petragani :

Mettre dans un ballon en Pyrex.

150 cc. de lait neutre.

6 gr. de fécule.

1 gr. 25 d'Asparagine (Petraguani met 1 gr. de peptone).
Quelques morceaux de pommes de terre épluchées, coupées
et essuyées.

Porter le tout au bain-marie à 100° pendant 1/4 d'heure et remuer assez fréquemment jusqu'à ce que le mélange ait épaissi, ensuite laisser le récipient dans le bain-marie jusqu'à ce que l'eau du bain-marie soit à 56° (3/4 d'heure environ) et ajouter :

4 œufs entiers,

1 jaune.

(mettre les œufs dans l'alcool à 70° pendant 1/2 heure avant de les casser).

Bien mélanger intimement le tout et filtrer sur gaze stérilisée.

Ajouter 10 centimètres cubes de vert Malachite à 2 % et 12 centimètres cubes de glycérine stérile.

Répartir en tubes stériles.

Coaguler le 1^{er} jour 2 heures à 85 °

Coaguler le 2^e jour 1 heure à 75°

L'ensemencement des milieux de culture doit être fait comme suit :

Le culot de centrifugation est aspiré dans une pipette stérile de 1 à 2 millimètres de diamètre.

Tout le sédiment est ainsi distribué sur la surface des tubes à ensemercer régulièrement et également sans égratigner la surface.

Les tubes de culture fermés hermétiquement avec de la cire à cacheter sont maintenus inclinés pour que le sédiment introduit ne s'accumule pas au

fond. S'il y a seulement la moindre solution de continuité dans la fermeture, le milieu de culture devient sec et il ne peut se développer, c'est là la cause la plus fréquente des insuccès.

Les tubes restent dans cette position soit à la température de la chambre, préservés de la lumière par une couverture, ou à l'étuve jusqu'au lendemain. On les porte alors à la température de 38° dans des paniers verticaux. Le développement a généralement lieu en 3 ou 4 semaines. Le reliquat du sédiment doit être employé à faire un examen microscopique direct ; coloration par le Ziehl Neelsen.

Nous signalerons enfin une technique toute récente préconisée par Ninni en juillet 1933 et pour laquelle tout élément d'appréciation, quant à la valeur, manque encore. Il ensemente 8 à 10 centimètres cubes de sang sur milieu de Sauton et il porte à l'étuve à 37°. Il agite tous les deux jours pendant les 2 premières semaines et obtiendrait des cultures en moins d'un mois.

CHAPITRE III

LES RÉSULTATS DE LOWENSTEIN

ET DE SES COLLABORATEURS IMMÉDIATS

Nous rappellerons d'une part les résultats publiés par Lowenstein et ses collaborateurs immédiats à Vienne, d'autre part les résultats d'auteurs qui utilisant la méthode du Professeur Viennois ne travaillent cependant pas avec lui.

Nous remarquerons dès maintenant que ces résultats portent non seulement sur des malades porteurs de lésions manifestement tuberculeuses, mais encore sur des malades atteints d'affections* de causes inconnues ou mal déterminées et même sur des malades atteints d'affections certainement non tuberculeuses.

La première statistique publiée par Lowenstein en septembre 1930 porte à peu près uniquement sur des malades atteints cliniquement de tuberculose. Cependant, dès cette époque, guidé par certaines présomptions cliniques il élargissait le champ de ses investigations et en particulier avait commencé ses recherches sur le Rhumatisme articulaire aigu.

Cette première statistique donne :

Tuberculose pulmon.	140 cas étudiés	avec 54 résultats positifs
— cutanée	92	51 —
— rénale	22	13 —
— articulaire	18	9 —
— oculaire	9	3 —
Rhumatisme articulaire aigu . . .	21	21 —

Dans la tuberculose le pourcentage des hémocultures positives varie de 10 % dans les tuberculoses légères à près de 100 % dans les granulies, tuberculoses intestinales et méningées. Il est de 70 % dans les formes graves. Si le processus est stationnaire la culture peut être négative. Cependant on découvre la bacillemie très tôt à un stade où les symptômes cliniques manquent encore et où par exemple l'examen aux rayons X est encore négatif.

Comme nous le remarquerons toutes les hémocultures faites chez des malades atteints de rhumatisme articulaires aigus se sont montrés positives.

Dans la tuberculose génito-urinaire étudiée en collaboration avec Lichtenstein les résultats sont positifs dans près de 80 % des cas (11 fois sur 16 malades examinés).

Dans la tuberculose cutanée étudiée en collaboration avec le professeur Krey les résultats sont de même ordre.

38 hémocultures positives sur 51 cas étudiés répartis comme suit :

Erythème induré de Bazin.....	20 cas,	16 positifs
Tuberculides papulo-nécrotiques	3 »	3 »
Acné télaugréctasique	1 »	1 »
Granulaire annulaire	2 »	1 »
Lupoïde	1 »	1 »
Scrofuloderme	2 »	2 »
Ulcère tuberculeux	1 »	1 »
Lupus vulgaire	6 »	4 »
Lupus érythémateux	13 »	9 »

Dans la tuberculose laryngée les résultats positifs sont également très nombreux 70 % sur 28 malades examinés.

Encouragé par ces résultats le Professeur Lowenstein poursuit ses investigations s'attachant successivement à plusieurs maladies qui, à un moment donné, ont pu, à certains auteurs paraître d'origine tuberculeuse. Tout en poursuivant ses premières recherches il étudie plus particulièrement certaines maladies nerveuses : chorée, schizophrénie etc. et publie de nouvelles statistiques.

Chez les malades atteints cliniquement de tuberculose il trouve :

Tuberculose pulmonaire	140 avec 54 cas positifs
— peau	347
— larynx	47
— rénale	22
— osseuse	18
— oculaire	4

Chez les malades non cliniquement tuberculeux.

Rhumatisme articulaire aigu, 27 cas avec 22 résultats positifs				
Erythème noueux	14	—	12	—
Chorée	9	—	5	—
Névrite rétro-bulbaire	6	—	4	—
puis, en Janvier 1933..	7	—	5	—
Sclérose en plaque	40	—	17	—
puis, en Janvier 1933..	111	—	47	—
Schizophrénie	24	—	9	—
puis, en Janvier 1933..	332	—	142	—

Ses collaborateurs immédiats obtiennent des résultats voisins.

Fischer, dans la tu- berculose pulm., sur 65 cas trouve 26 hémocultures positives dans la tubercu- lose osseuse	12	—	5	—
Fischer et Urgotti. Tubercul. diverses. 615	—	—	253	—
Jérusalem et Urgotti Tuberculose extra- pulmonaire	60	—	10	—
Russey. Tuberculose pulmonaire	17	—	6	—
osseuse	8	—	6	—
Kren. Tuberculides diverses de la peau 66	—	—	41	—

Si au premier abord les résultats publiés dans les différentes formes de tuberculose peuvent paraître vraisemblables on est quelque peu troublé par la fréquence des résultats positifs signalés dans les différents autres groupes d'affections. Ces pourcentages sont en effet énormes 70 % des polyarthrites rhumatismales et des névrites rétro-bulbaires 55 % des chorées et plus de 40 % des démences précoces et des scléroses en plaques.

Si les données de ces auteurs étaient vérifiées non seulement la bacillemie serait fréquente au

cours de toute infection tuberculeuse quelle qu'elle soit, mais encore le bacille serait également fréquemment rencontré dans le sang chez des malades qui *a priori* ne sont pas tuberculeux et il prendrait alors figure de microbe saprophyte.

Il faut immédiatement dire qu'il n'en est pas ainsi et que la plupart des auteurs qui ont appliqué la méthode du bactériologiste Viennois n'ont pu confirmer ces résultats, comme nous allons le voir.

CHAPITRE IV

LES RÉSULTATS DES AUTRES AUTEURS MODERNES

La publication des résultats de Lowenstein a suscité de nombreux travaux un peu partout et dès maintenant on est en possession d'un grand nombre de résultats.

Nous grouperons d'une part ceux ayant trait uniquement à la tuberculose sous ses différentes formes d'autre part ceux concernant des malades atteints d'affections non tuberculeuses.

Dans les diverses formes de tuberculose certains auteurs n'ont obtenu que des résultats négatifs. Parmi ceux-ci citons :

Risak et Winkeler,	26	cas de tuberculose pulmonaire grave.
Fuster	60	— pulmon. diverses.
Kallos.....	16	— cutanées et osseuses
Bingold et Spier..	15	— pulmonaire.
Kolhe.....	58	— pulmonaire.
Haster.....	16	— pulm. et cutanées.
Grimm.....	36	— cutanées.
D'Antonna	30	— diverses.
Giannetti.....	16	— pulmonaire.
Izard et Thiry....	16	— pulmonaire.
Franz Koch.....	25	— cutanée.
Opitz	15	— pulmon. (enfants)
Holm Johns.....	208	— diverses.
Ochonomopoulo..	18	— graves.
Alf Cohn.....	27	— cutanées.
Mantenfeld.....	60	— pulmonaire.
Szægler	107	— pulmonaire.
Dilling.....	54	— pulmonaire.
Walter et Horning	108	— diverses.
Benedek.....	25	— cutanées.

Si pour certains on peut invoquer le nombre respectable d'examens pratiqués, pour d'autres Holms, Johns, Walter et Horning par exemple il faut bien reconnaître que cette raison n'est plus guère valable.

D'autres auteurs ont obtenu des résultats partiellement positifs.

Frieda Abt.....	20	tuberculoses diverses avec	4	cas positifs
Bessan	60	— diverses	2	—
Engel	49	— cutanées	3	—
Armand Delille et Maureau	15	— infantiles	1	—
Cellina Marcello.	60	— pulmonaires	2	—
Domingo	172	— diverses	6	—
Ederle	49	— diverses	4	—
Hagger	133	— diverses	17	—
Hover	100	— graves	10	—
Hutting	59	— pulmonaires	7	—
Jonofson	50	— pulmonaires	3	—
Kadisch	100	— diverses	2	—
Lang	91	— diverses	4	—
Levin	140	— pulmonaires	2	—
René et E. Mach	60	— pulmonaires	6	—
Pollak	35	— diverses	5	—
Popper	250	— diverses	19	—
Lydia Rabino- vitch	242	— pulmonaires	10	—
Richter	43	— pulmonaires	3	—
Martha Ritter ..	50	— pulmonaires	3	—
Saenz.....	6,	puis 4 % tuberculoses diverses		
Sögler	151	tuberculoses pulmonaires	11	cas positifs
Schwabacher ...	11	— chroniques	1	—
Schreiner	29	— cutanées	1	—
Xanu	20	— diverses	4	—
Unverricht et Desquet	91	— diverses	4	—
Zanelli	240	— pulmonaires	2	—
Piacecho Zeyland	35	— pulmonaires		

Signalons comme résultats discordants ceux de Konrad Joseph qui obtient des hémocultures positives dans 22 cas de tuberculose cutanée sur 65 ma-

lades examinés, ceux de Nicolau et Blumental qui obtiennent 11 hémocultures positives avec 18 sujets atteints de lésions analogues.

Ces derniers cas mis à part nous sommes donc loin des résultats de Lowenstein et de ses collaborateurs. Il nous semble intéressant de signaler à ce propos que Opitz lors des prélèvements sanguins qu'il fit pour ses expériences envoyait chaque fois une partie du sang prélevé à Lowenstein qui le cultivait de son côté. Alors que Opitz sur 15 cas eut 15 résultats négatifs. Lowenstein par trois fois obtint une hémoculture positive.

Si nous abordons maintenant l'étude des résultats des hémocultures en dehors de la tuberculose nous allons retrouver les mêmes différences.

Tout d'abord des résultats entièrement négatifs.

Unverricht et Dosquet	16	maladies diverses	0	résultats positifs
Sigon	16	Rhumatism.A.A.	0	—
Muggia	5	—	0	—
Giannetti	11	—	0	—
Paisseau	17	—	1	para-tubercul.
Piaccecho Zeyland ..	9	—	0	résultats positifs
		1 maladie de Hodgkin,	0	—
Opitz	4	Rhumatismes articulaires aigus,		
		0 résultat positif dans le sang, culture par Opitz		
		1 résultat positif dans le sang, culture par Lowenstein.		
		4 Chorées avec 0 résultat positif		

Puis des résultats partiellement positifs et des cas épars.

Popper Ludwig signale 7 hémocultures positives chez 44 rhumatisants et 9 dans 39 septicémies d'étiologies diverses. Domingo et Mach rapportent 4 hémocultures positives chez des rhumatisants,

Nanu, Jonnesco et Stefanescu une, Valtis Paiseau et Jean Weill une chez un enfant atteint d'endocardite rhumatismale. On signale encore un cas d'hémoculture positive chez un malade atteint de pan-artérite syphilitique.

Signalons enfin les intéressantes recherches de Troisier et Sanctis Monaldi qui par une série d'hémocultures se sont attachés à retrouver le bacille chez des malades atteints d'affections de cause bien déterminée, certainement non tuberculeux et qui auraient obtenu des résultats positifs dans environ 4 % des cas.

CHAPITRE V

NOS RÉSULTATS

Comme nous l'avons déjà dit la plupart des recherches que nous relatons ont été faites sur milieu de Petraghiani qui pour un grand nombre de bactériologistes est encore plus favorable au développement du bacille de Koch que le milieu de Lowenstein.

Les recherches que notre Maître poursuit depuis plus de deux ans et auxquelles nous avons eu l'honneur de collaborer dernièrement portent sur 111 cas. Elles donnent des résultats analogues à ceux de la plupart des auteurs.

Sur 88 tuberculeux à différentes étapes et certains à la phase pré-agonique il n'a été obtenu que 2 résultats positifs, l'action des sels d'or nous a paru sans action sur la bacillémie.

Dans 14 cas de maladie de Bouillaud l'hémoculture est toujours restée négative. Enfin il a été isolé par microculture dans un cas d'endocardite maligne à pneumocoque un bacille acido-résistant non pathogène pour le cobaye.

Ces cas sont répartis comme suit :

1° 88 Cas de tuberculoses diverses :

- 60 cas de tuberculose ulcéro-caséuse bilatérale fébrile.
- 12 cas de tuberculose hémoptoïque fébrile.
- 1 cas de tuberculose fibro-caséuse unilatérale.
- 2 cas de tuberculose pulmonaire avec pneumothorax thérapeutique suivie de perforation.
- 2 cas de tuberculose pulmonaire avec laryngite.
- 4 cas de tuberculose pulmonaire avec tuberculose intestinale dont un avec phlébite terminale.
- 5 cas de granulie (enfants et adultes), 2 cas positifs.
- 2 cas de méningite tuberculeuse.

2° 23 Cas d'affections diverses :

- 14 cas de rhumatisme articulaire aigu (complicés de lésions cardiaques).
- 1 cas de rhumatisme chronique.
- 1 cas de pneumonie franche aiguë.
- 1 cas de purpura rhumatoïde.
- 3 cas de septicémie (pneumococcique, streptococcique. 1 cas de bacille acido-résistant non virulent).
- 5 cas d'érythème noueux (malades du service du Professeur Nobécourt).

Les deux résultats positifs obtenus concernaient les deux malades suivants :

Observation I

L... Germaine, 23 ans, entre à l'hôpital Cochin salle Potain le 16 juin 1930,

Atteinte de tuberculose pulmonaire fibreuse évoluant depuis 3 ans elle présente depuis huit jours une poussée granulique vérifiée par le film radiographique.

Trois hémocultures sur milieu de Lowenstein sont pratiquées les 18, 21 et 24 juin, 5 tubes sont ensemencés chaque fois.

Seule l'hémoculture pratiquée le 24 juin donne 15 jours après des colonies nettes. A l'examen après coloration de Ziehl il s'agit de bacilles acido-résistants. L'inoculation a provoqué chez deux cobayes une tuberculose typique.

Simultanément à l'hémoculture et chaque fois deux cobayes furent inoculés avec une partie du culot de centrifugation. Les six animaux sont devenus tuberculeux.

Observation 11

Th... Gaston, 28 ans, entre à l'hôpital Cochin, salle Claude Bernard le 10 octobre 1930 pour tuberculose pulmonaire.

La maladie a commencé il y a deux ans par une poussée évolutive fibro caséeuse droite à type inter-cléido-hilaire. Traité par un pneumothorax, le malade quitte l'hôpital après trois mois sur sa demande. Il fait par la suite un séjour à La Charité puis à Broussais où, malheureusement, le pneumothorax n'a pu être entretenu.

Quand le malade entre dans le service il présente les signes cliniques d'une tuberculose pulmonaire aiguë avec dyspnée, cyanose, le tout s'accompagnant d'une réaction méningée. La radiographie

thoracique confirme les données de l'examen clinique.

Trois hémocultures sont pratiquées les 13, 16 et 17 octobre. Les hémocultures pratiquées les 13 et 17 octobre révèlent la présence de bacilles de Koch dans le sang.

Deux cobayes sont inoculés avec une partie du culot de centrifugation lors de chaque hémoculture. Tous deviennent tuberculeux.

En dehors de ces observations toutes les recherches sont restées négatives.

Chez trois malades atteints de tuberculose ulcéro-caséuse, évoluant de façon banale, nous avons recherché quelle pouvait être l'action des sels d'or sur la bacillemie. Nous avons procédé de la façon suivante : prélèvement de sang pour hémoculture avant tout traitement, puis 3 heures, 7 heures et 24 heures après injection intra-veineuse de crisalbine, dans aucun cas nous n'avons obtenu d'hémoculture positive.

CHAPITRE VI

DISCUSSION

De ce qui précède il résulte donc qu'il semble que l'on puisse, en quelque sorte, opposer les résultats de Lowenstein et de ses collaborateurs immédiats avec leurs gros pourcentages à ceux des autres auteurs modernes qui donnent des pourcentages infiniment inférieurs ; à cela il y a sans aucun doute des causes, nous allons nous efforcer de découvrir quelles elles peuvent être.

Tout d'abord il faut dire que le milieu de Lowenstein est un excellent milieu de culture pour le bacille de Koch, tous les auteurs qui l'ontensemencé avec des produits certainement bacillifères ont eu d'excellents résultats.

Avec le liquide de pleurésie tuberculeuse Frieda Abt obtient 9 réponses positives sur 11 cas. Grenet et Isaac Georges ensemencant le liquide céphalo-rachidien de malades atteints de méningite tuberculeuse obtiennent sur 10 cas 10 résultats positifs. La réponse microscopique fut obtenue dès le 5^e jour la réponse macroscopique un peu plus tardive fut obtenue le 20^e jour. Saenz et Costil émettent un avis identique et préfèrent ce procédé à l'inoculation au cobaye pour le diagnostic précoce des méningites

tuberculeuses puisque par examen systématique du produit de raclage à partir du 7^e jour on peut avoir une réponse.

Expérimentalement Robert Debré, Bonnet, notre Maître obtiennent des résultats identiques en partant d'urine, de liquide céphalo-rachidien, d'exsudats pleuraux, de sang de cobaye inoculé.

D'autre part cette sensibilité est grande puisque Saenz et Costil ont pu obtenir des cultures sur ce milieu avec une émulsion au millionième de culture de bacilles.

Pour grande que soit cette sensibilité elle est cependant inférieure à celle du cobaye.

Nicolau et Blumental cultivent en effet le bacille dans 10 cas sur 18 de tuberculose cutanée, alors que le cobaye inoculé devient tuberculeux 16 fois sur 17.

Dans les cas de granulie que nous relatons et où l'hémoculture fut positive, trois hémocultures furent faites successivement, outre l'ensemencement sur milieu de Lowenstein chaque fois 2 cobayes étaient inoculés. Or les 6 cobayes furent tuberculisés alors qu'une fois sur trois seulement l'hémoculture s'est montrée positive.

Expérimentalement notre Maître a inoculé à 10 cobayes par voie intra cardiaque 1 milligramme de bacille de Koch. Le 6^e jour après l'inoculation il a, par ponction cardiaque, prélevé 3 centimètres cubes de liquide dont 1 centimètre cube a été inoculé à un cobaye, deux traités par la méthode de Lowenstein et ensemencés sur 4 tubes. Tous les cobayes inocu-

lés sont devenus tuberculeux, 7 fois seulement il a pu retrouver le bacille en culture.

De leur côté Anamadès et Papanargyrou n'obtiennent des hémocultures positives que 1 fois sur 100 chez le cobaye tuberculeux alors que Calmette et ses collaborateurs ont montré par inoculation que la bacillemie est permanente dans ces conditions.

Donc inférieure comme sensibilité au cobaye le milieu de Lowenstein ne peut donner que des résultats inférieurs ou tout au plus égaux à ceux obtenus par l'inoculation.

Si maintenant nous considérons la méthode et sa technique nous voyons qu'elle est loin d'être simple. La préparation du produit à ensemercer n'est pas moins compliquée que celle du milieu. Or, plus il y a de manipulations, plus il y a de causes d'erreurs et nous allons peut-être trouver là l'origine possible de la discordance de certains résultats.

En effet, comme nous l'avons vu, le sang une fois recueilli subit toute une série de préparations (centrifugation, abjonction de produits divers, etc.) qui prolongent sa présence dans le laboratoire et qui facilitent d'autant sa souillure ; différents expérimentateurs et, en particulier, Ameuille, et plus récemment Boquet, Calmette, ont bien montré la diffusion du bacille tuberculeux dans certains laboratoires où on étudie ce germe, il y est parfois possible, en partant de produits certainement non tuberculeux, d'obtenir par hémoculture ou par inoculation au cobaye des résultats positifs ; et nous rappellerons à ce sujet, pour les rapprocher de ces

expériences, les faits de Opitz qui cultivant de son côté le sang de sujets atteints de maladies diverses, n'a que des résultats négatifs, alors que Lowenstein cultivant le même sang, dans des conditions identiques, dans son laboratoire à Vienne, obtient 25 % d'hémocultures positives.

Le milieu lui-même semble pouvoir être à l'origine de quelques erreurs si nous considérons la difficulté qu'il y a à bien le stériliser et en faveur de cette hypothèse nous rappellerons la fréquence avec laquelle on a signalé la présence du bacille du type aviaire, ou des bacilles acido-résistants saprophytes dans les cultures sur milieu de Lowenstein.

Enfin, si nous considérons l'interprétation des résultats, nous voyons là encore une source d'erreur car on risque de retomber dans les mêmes errements (bien mis en évidence autrefois par Léon Bernard et Robert Debré) que les anciens auteurs qui, surtout en Allemagne, recherchaient le bacille par examen direct, on risque de prendre des bâtonnets ou des aspects de bâtonnets acido-résistants pour des bacilles légitimes. Ces faits semblent particulièrement à redouter lorsqu'il s'agit d'interpréter ce que l'on appelle une « microculture ». Il s'agit de ces cas assez nombreux où après plusieurs semaines d'étuve on ne peut percevoir à l'œil nu ou à la loupe aucune colonie visible sur le tube, mais un frottis fait avec le râclage du tube coloré par le Ziehl montre des bâtonnets ou des aspects de bâtonnets acido-résistants. Microcultures tardives qu'il faut bien différen-

cier des microcultures précoces, qui sont d'un intérêt primordial pour le diagnostic rapide d'une affection tuberculeuse, et qui précèdent de quelques jours seulement l'apparition des colonies visibles. Les microcultures tardives, elles au contraire, ne seront jamais suivies de l'apparition de colonies macroscopiques. On ne peut jamais ni obtenir une colonie visible à l'œil nu, ni réaliser un repiquage ou une inoculation positive en somme, ni isoler ni identifier le germe en cause (Pollak, Eterlé, Jontsforcher). Dans les cas que nous relatons d'un bacille acido-résistant isolé par hémoculture au cours d'une septicémie, les tentatives de repiquage et d'inoculation sont restées négatives et rien n'autorise à penser qu'il s'agissait de bacilles tuberculeux authentiques.

De nombreux auteurs ont fait des constatations analogues.

Mais là ne s'arrête pas tout ce qu'il nous semble que l'on puisse dire de la méthode de Lowenstein. Elle soulève bien d'autres questions.

En effet, supposons maintenant que nous nous soyons mis à l'abri des causes d'erreur que nous venons de signaler, une nouvelle difficulté surgit lorsqu'après avoir isolé un germe valable on constate qu'il s'agit d'un bacille tuberculeux aviaire ou d'un bacille para-tuberculeux, sans aucun pouvoir pathogène pour l'animal, comme nous l'avons constaté, et comme Coste vient de le signaler dernièrement, comment doit-on l'interpréter, quel rôle joue-t-il chez ce malade atteint de tuberculose légitime ?

Doit-on, avec Saenz, qui a bien insisté sur ces faits et qui, au cours de ses 600 examens, a retrouvé 11 fois des bacilles acido-résistants qui, 5 fois, se sont montrés complètement dépourvus de propriétés pathogènes pour les animaux, penser qu'il s'agit de bacilles para-tuberculeux ; faut-il, avec Troisier, Valtis et Sanctis Monaldi, les interpréter comme virus de sortie et jusqu'à quel point doit-on les considérer comme responsables de l'état pathologique souvent insignifiant présenté par les malades, faut-il enfin voir en eux des bacilles saprophytes venus de l'intestin ?

Toute aussi difficile est l'interprétation des hémocultures positives, à bacilles tuberculeux certains, obtenues chez des malades certainement non tuberculeux ; nous faisons allusion ici aux 3 cas publiés récemment par J. Troisier et Sanctis Monaldi, dont l'un des malades était atteint d'endocardite infectieuse, un autre de pneumonie, le troisième enfin de méningite cérébro-spinale, chez ces trois malades, l'hémoculture décèle la présence de bacilles de Koch dans le sang circulant. Si Lowenstein avait déduit de faits analogues la nature tuberculeuse de l'affection Troisier et Sanctis Monaldi rapprochent ces faits d'autres faits semblables intéressant le bacille paratyphique, bacille paratyphique accompagnant une pneumonie (Lemierre et Lévesque, Lœper), bacille paratyphique accompagnant une spirochectose ictéro-hémorragique (Widal et Weissenbach) et font du bacille de Koch un germe occasionnel d'accompagnement, un virus de sortie ; idée qui leur semble

d'autant plus justifiée que l'on sait la fréquence avec laquelle le bacille de Koch vit presque en commensal dans les ganglions de l'homme et que viendraient appuyer les intéressantes expériences de Nini qui montre l'influence du choc sur la production de la bacillemie. Les résultats obtenus par Troisier et Sanctis Monaldi ne se bornent d'ailleurs pas à ces trois cas, ils ont étudié ces faits sur une plus vaste échelle et ils seraient arrivés à démontrer l'existence de bacilles de Koch dans le sang circulant chez près de 4 % des malades atteints d'affections non-tuberculeuses, qu'ils ont examinés.

On devrait alors admettre que le bacille peut circuler aisément et fréquemment dans le sang, même en dehors des affections d'origine tuberculeuse.

Nous n'entreprendrons pas de discuter tous ces faits ou de répondre à toutes ces questions ; nous remarquerons simplement qu'il est étonnant que la technique de Lowenstein qui est incontestablement moins sensible que l'inoculation au cobaye donne cependant des pourcentages plus élevés que celle-ci dans la tuberculose et qu'elle permette d'autre part de déceler des bacilles dans des maladies où celle-ci était toujours restée négative. Nous remarquerons d'autre part la rareté de l'évolution clinique d'une tuberculose après les maladies où cependant le bacille aurait fréquemment été décelé par hémoculture, alors que toutes les fois que l'inoculation au cobaye a révélé même d'une façon temporaire la présence de bacilles dans le sang circulant, il y a eu par la suite cliniquement, radiologiquement et

anatomo-pathologiquement, présence de lésions tuberculeuses typiques. Enfin, si on admet les conclusions de certains auteurs, le bacille de Koch pourrait être à l'origine d'un grand nombre de maladies ou se rencontrer un peu partout et l'on ne sait plus bien ce que deviendrait sa spécificité qui, cependant, semblait bien établie.

CHAPITRE VII

CONCLUSIONS

1° La méthode nouvelle introduite par Lowenstein apporte un sérieux progrès pour la culture du sang et des humeurs des tuberculeux.

2° Cette méthode est cependant inférieure comme sensibilité à l'inoculation au cobaye surtout pratiquée avec les méthodes récentes (injection intraganglionnaire, recherche de l'ultra-virus).

3° Elle comporte, par contre, de sérieuses causes d'erreur portant sur la technique et l'interprétation.

4° Employée avec une grande rigueur de technique et d'interprétation, les résultats sont comparables à ceux fournis par l'inoculation montrant la rareté, l'inconstance et la brièveté de la bacillemie au cours de la tuberculose pulmonaire chronique. On ne peut la dépister que dans 5 à 6 % des cas au plus.

5° En dehors de la tuberculose, les résultats sont le plus souvent négatifs et il est faux de vouloir, en se basant sur ses données, rattacher à la tuberculose des affections qui lui sont manifestement étrangères.

Vu : *Le Doyen,*
ROUSSY,

Vu : *Le Président,*
LÉON BERNARD,

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANAMADIS et PAPANARGYROU. — Choc et bacillemie tuberculeuse (C.R. Sos. Biol. CXII, 11 Mars 1933, p. 953).
- Valeur comparée de la culture et de l'inoculation au cobaye pour la recherche du B.K. dans le sang des tuberculeux (C.R. Soc. Biol. CXII. 4 Février 1933, p. 436).
- Armand DELILLE, LESTOQUOY et MANSEAU. — Tuberculose pulmonaire du nourrisson simulant une broncho-pneumonie. Bacillemie constatée par la méthode du Pr. Lowenstein (Bull. et Mem. Soc. Méd. Hôp., 6 Mai 1932, N° 16, p. 637).
- K. AUERBACH, A. LOWENSTEIN et L. LOWENSTEIN. — Apparition latente des bacilles tuberculeux dans le tissu amygdalien au cours du rhumatisme articulaire aigu et lors de la névrite rétro-bulbaire (Munch. Med. Woch. 26 Juin 1931, N° 26).
- Frieda ABT. — Sur l'hémoculture tuberculeuse. Recherche chez le cobaye et chez l'homme (Schweizerische Med. Woch. 7 Nov. 1931, N° 45).
- Léon BERNARD, Robert DEBRÉ et L. BARON. — La présence du bacille de Koch dans le sang circulant des tuberculeux (Ann. de Méd., 1914).
- BESSAN. — Med. Klin., 1932, p. 111.
- BINGOLD et SPIER. — Contribution à l'étude de la culture directe du bacille tuberculeux dans le sang (Munch. und Woch. N° 45, 6 nov. 1931).
- A. BOQUET. — C.R. Soc. Biol., t. CIX, 1932, p. 1165.
- A. BOQUET, J. VALTIS et A. SAENZ. — Ann. de l'Institut Pasteur, t. XLVI, 1931.
- BUSSON. — Wien. Klin. Woch. XLIV, n° 46, 13 nov. 1931.
- BENEDEK. — Essai de culture du bacille tuberculeux dans le sang circulant dans la tuberculose cutanée (Dermat. Woch. t. XLV, n° 40, 12 Nov. 1932).
- COHN. — Med. Klin. 1932, p. 111.

- COSTE (F.). — A propos du procès-verbal. Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. n° 16, p. 640.
- DOMINGO. — Sur la méthode de Lowenstein dans la bacillemie tuberculeuse (C.R. oSc. Biol. 7 Nov. 1931).
- Robert DEBRÉ. — A propos du procès-verbal (Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp., N° 16, p. 640).
- DITLING. — Munch. Med. Woch. N° 14, 1^{er} Avril 1932, p. 540.
- EDERLE et KRIECH. — Deutsche Med. Wochens. t. LVIII. 1932, p. 17.
- ENGEL. — Dermat. Woch. XLV, N° 34, 20 Août 1932.
- FISCHER. — Zeitsch. f. tub., t. LVIII, 1930, p. 331.
- FISCHER et URGOTTI. — Beitr. Klin. Tuber., t. LXXVI, p. 484.
- GIANETTI. — Boll. Ist. Scroter. Milan, t. X, 1931, p. 446.
- GRENET et ISAAC GEORGES. — Culture du bacille de Koch dans le liquide céphalo-rachidien (C.R. Soc. pédiatrie, 18 Octobre 1932).
- GRIMM. — Dermat. Woch., XLIV. Avril 1932.
- HAGER. — Med. Klin. 1932, p. 253.
- HAMBURGER. — Wien. Klin. Wochens., 1931, p. 411.
— Munch. Med. Wochens., 1931, p. 487.
- HOLMS JOHN. — Acta. tuber., t. VI, N° 7, 1932.
- HUTTIG. — Zeitscher f. tuberk., t. LXII, p. 35.
- IZARD et THIRY. — Recherches sur la bacillemie tuberculeuse (Toulouse Médical, t. XXXII, N° 24, 15 Décembre 1931).
- JERUSALEM et URGOTTI. — Med. Klin., 1931, p. 769.
- JONOFSON. — Zeitscher f. tuberk., t. LXI, 1931, p. 35.
- KADISCH. — Med. Klin., 1932, p. 111.
- KAHN. — Beitr. Klin. Tuberk. 1913, p. 28.
- KALLOS. — Munch. med. Woch., 1931, p. 1901.
- KOCH. — Deutsche med. Woch., 1932, p. 91.
- KREN et LOWENSTEIN. — Wien Klin. Woch., Avril 1931.
— Wien Klin. Woch., 15 Février 1931.
- KOHN JOHNS. — Acta tuberculosa, t. VI, N° 1, 1932.

KONRAD JOSEPH. — Wien. Klin. Woch. N° 74, 1^{er} Avril 1932.

LICHTENSTEIN. — Bacillemie dans la tuberculose génito-urinaire (Wien. Klin. Woch. 15 Février 1931).

E. LOWENSTEIN. — Bacillemie tuberculeuse au cours des affections du système nerveux central (Munch. med. Woch. N° 26, 26 Juin 1931. Ann. Institut Pasteur, n° 2, Février 1932, p. 161).

— La tuberculose infect. générale. (Med.Klin., 13 Nov. 1931).

— L'importance clinique de la bacillerie tuberculeuse (Munch. med. Woch., Septembre 1930).

— Préparation du milieu de Lowenstein (Zentral bl. für bakt. t. CXX, 23 Février 1931, p. 127).

— Deutsche Med. Woch, N° 246, Juillet 1930.

— Klin. Woch., 23 Mai 1931.

— Med. Klin. 1932, p. 254.

LOWENSTEIN et REITTER. — Wien. Klin. Woch, 1930, p. 19.

— Munch. Med. Wochens. 1930, p. 1552.

— Munch. Med. Wochens., 1931, p. 472.

— Wien. Klin. Wochens, 1931, p. 1357.

LOWENSTEIN et RUSSEW. — Wien. Klin. Wochens, 1930, p. 10.

E. LOWENSTEIN, A. LOWENSTEIN et AUERBACH. — Munch Med. Wochens., 1931, p. 1079.

LOWENSTEIN et WEISSELEY. — Wien.Klin.Wochens., 1930, p.26.

— Beitr. Klin. tuber., t. LXXVI, p. 647.

René S. MACH. — Rev. méd. de la Suisse Romande, N° 13. Novembre 1931.

Y. MANSEAU. — Thèse Paris, 1932.

MANTENFELD. — Med. Klin. 1932, p. 112.

Marcello CELLINA. — Boll. Inst. Milan, 1932.

MASSOL et BRETON. — C.R. Soc. Biol., t. LXXIV, 1913, p. 26.

— T. LXXV, p. 445.

MELLER. — Wien. Klin. Wochens 1932, p. 33.

K. MEYER. — Med. Klin. 1932, p. 110 et 291.

René S. et E. MACH. — C.R. Soc. Biol., t. CIX 1932, p. 722.

NANU, JAMESCO et STEFANESCO. — Presse médicale N° 98. 9 Décembre 1931.

- C. NINNI. — Influence de la tuberculine sur la bacillemie expérimentale du cobaye, C.R. Soc. Biol., C.XI, 3 Déc. 1932, p. 768.
- C. NINNI et J. BRETEY. — Sur la présence du virus tuberculeux dans le sang des malades démontrée par la culture dans ce sang même. C.R. Soc. Biol., 1^{er} Juillet 1933, p. 986.
- OEKONOMOPOULO, PAPANIKOLAOU et JOANNIDES. — Zeitscher. f. tub. LXII.
- OPITZ. — Beitr. Deutsch. Med. Woch. LVIII, N° 11, 1^{er} Mars 1932.
- PAISSEAU, VALTIS et F. VAN DENISE. — Sur l'examen bactériologique de quelques enfants présentant une intra dermo-réaction dissociée au filtrat tuberculeux et à la tuberculine (C.R. Soc. Biol., 18 Juin 1932).
- Présence de virus tuberculeux dans le sang circulant d'un enfant atteint d'endocardite rhumatismale (C. R. Soc. Biol., 25 Février 1933, N° 8, p. 742, CXII).
- POLLAK. — Med. Klin. 1931, p. 1146.
- POPPER. — Deutsche med. Wochens., 1932, p. 89.
— Med. Klin, 1932, p. 290.
- POPPER, BODART et SCHNEIDER. — Wien. Klin. Wochens. 1931, p. 1494.
— Deutsche Med. Wochens., t. LVIII, 1932.
- PIACCECHO ZEYLAND. — Contribution à l'étude de la méthode de culture des bacilles tuberculeux d'après Lowenstein. (C.R. Soc. Biol., CXII, 11 Mars 1933, p. 950).
- PENTAGUA. — La Recherche du bacille de Koch dans le sang des enfants tuberculeux (Riforma medica, Sept. 1932, p. 1518).
- RABINOWITSCH. — Med. Klin. 1932, p. 113.
- RICHTER. — Beitr. Klin. d. Tuberk., t. LXXIX, p. 110.
- RUMPF. — Beitr. Klin. d. Tuberk. t. LXXXVI, p. 165.
- RUSSEW. — Wien. Arch. f. inn. Med., t. XX, p. 2; 1930.
- SÖGLER. — Med. Klin. p. 255.
- SAENZ. — Valeur diagnostique de l'hémoculture chez les tuberculeux (C.R. Soc. Biol., 18 Juillet 1931, p. 1455).

- SAENZ et GUERRA. — Isolement d'un bacille type aviaire des lésions et du sang d'un tuberculeux lupique (C.R. Soc. Biol., 14 Nov. 1931).
- SAENZ. — Sur la présence fréquente de bacilles acido-résistants saprophytes sur les milieux ensemencés par la méthode de Lowenstein (C.R. Soc. Biol., 4 Février 1933. CXII, p. 434, N° 5).
- SAENZ et COSTIL. — Etude comparative des divers milieux à l'œuf pour l'isolement du bacille tuberculeux (C.R. Soc. Biol., 1^{er} Avril 1933, Vol. CXII, p. 1302).
- SAENZ et COSTIL. — Importance de la microculture pour le diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire par l'ensemencement des crachats (C.R. Soc. Biol. CXI, 3 décembre 1932, p. 770).
- SERGEANT. — A propos des bacillemies tuberculeuses (Bull et Mém. Soc. méd. Hôp., 11 Décembre 1932).
- SERGEANT, DURAND, GASPARD, MARCOU. — Hémoculture et germes tuberculeux (C.R. Soc. Biol., 1 Déc. 1932, p. 980, Vol. CXI, N° 40).
- SERGEANT, DURAND, IMBERT, MORNARD. — Endocardite lente, bacillemie terminale (Soc. tub. 11 Juin 1932).
- SCHWABACHER. — The lancet, 1931, p. 1130.
- M. SIGON. — La présence du bacille de Koch dans la polyarthrite rhumatismale aiguë (Minerva medica, t. II, p. 44, 3 Nov. 1931).
- SCHREINER. — Wien. Klin. Woch., t. LX, 15 Avril 1932, N° 16.
- J. TROISIER et T. SANCTIS MONALDI. — Le bacille de Koch virus de sortie au cours d'infections aiguës non tuberculeuses (C. R. Soc. Biol., 3 Mai 1932).
- A. URGOTTI. — Contribution à l'étude de la bacillemie tuberculeuse par l'hémoculture dans les tuberculoses ostéo-articulaires (Arch. med. Cirurgia y Especialidades, N° 43, 24 Octobre 1931).
- UNVERRIGHT et DOSQUET. — Zeitsch. fur. Zub. LXIII, N° 5, Février 1932.
- WALTER et HORNING. — Med. Klin., N° 20. 13 Mai 1932, p. 688.
- ZANELLI. — Lotta contra la tubercolosi, 4 avril 1932, N° 403.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE PREMIER. — La Bacillemie tuberculeuse. Intérêt et historique de la question	11
CHAPITRE II. — La Méthode de Lowenstein. Technique de l'auteur. Technique modifiée de Petraghani	21
CHAPITRE III. — Les résultats de Lowenstein et de ses col- laborateurs immédiats	27
CHAPITRE IV. — Les résultats des autres auteurs moder- nes	33
CHAPITRE V. — Nos résultats	37
CHAPITRE VI. — Discussion	41
CHAPITRE VII. — Conclusion	49
BIBLIOGRAPHIE	51

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(MÉDECINE D'ÉTAT)

PAR

DOCTEUR SOUS

Présentée et soutenue publiquement le 10 Février 1906

DEVANT LE JURY DE LA

Faculté de Médecine de l'Université de Paris

Par M. le Docteur L. BOUTIER

REDACTEUR: BOUTIER

PARIS

MÉDICALE MARCEL VIGNE
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1906